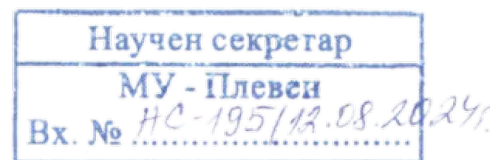


## СТАНОВИЩЕ



От Доц. д-р Иван Недков Иванов, д.м., Катедра Патоанатомия, Медицински Университет – Плевен, гр. Плевен, България, назначен за външен член на научното жури със заповед №1778/25.06.2024г. на Ректора на МУ-Плевен.

Относно: Конкурс за заемане на академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“, в Научноизследователски институт при МУ-Плевен, по конкурс, разрешен на АС на МУ-Плевен (протокол №) 33 / 25.03.2024г. и обявен в ДВ бр. 37/26.04.2024г.

Един кандидат е подал документи за участие и е допуснат в конкурса – д-р Велизар Стефанов Шиваров, д.м, който от 04.2022 и до настоящия момент работи като изследовател към НИИ на МУ-Плевен, Плевен, България и е заемал длъжност Доцент в СУ „Св. Климент Охридски“, София, България през периода 20.12.2018г.- 15.06.2020г.

Обща оценка на представените документи по конкурса:

Представените от кандидата документи са в съответствие с изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилник за развитието на академичния състав в МУ–Плевен.

Биографични данни и професионално развитие:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров, д.м, е роден на 09.05.1980г. Представената документация доказва задълбочена, последователна подготовка и усъвършенстване в сферата на клиничната хематология, генетика, онкология и имунология. Завършено висше образование – магистър по медицина през 2003 г. През 2011 година придобива ОНС „Доктор“ по научна специалност „Имунология“, като през същата година придобива и специалност „Клинична имунология“. От 2014 година е магистър по „Онкология“ от Ulm University, Германия. През 2017 година завършва едногодишен следдипломен курс по Генетика и терапия на рака в Harvard University. Придобива Европейски сертификат по хематология от Европейската хематологична асоциация през 2018 г.

От 2019 година притежава придобита специалност по „Клинична хематология“. От 2020г. притежава завършен сертификационен акредитиран курс по Компетентност по Малигнени лимфони към Ulm University, Германия. През 2023г. придобива ОНС „Доктор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“.

Научно-изследователската дейност.

През 2011г. придобива първата си ОНС „доктор” след успешно защитен дисертационен труд на тема „Проучвания върху механизма на действие на ензима активационно-индуцируема цитидиндеаминаза (AID) при процесите на изотипно превключване и соматични хипермутации на имуноглобулиновите гени” по Научна специалност „Имунология“. Дисертационният труд е защитен на 04.10.2011 г. в Национален център по заразни и паразитни заболявания, София, България (Диплома № 08/20.10.2011).

През 2023г. придобива втората си ОНС „доктор” след успешно защитен дисертационен труд на тема “Имуногенетични аспекти в патогенезата на JAK2 V617F- положителните миелопролиферативни неоплазии“ по Научна специалност „Хематология и преливане на кръв“. Дисертационният труд е защитен на 18.07.2023 г. в Медицински университет – Плевен, Плевен, България (Диплома № D0154/18.07.2023)

Общ брой точки от дисертационните трудове 100 и свързани с тях публикации- общо 6, (5 от които с импакт фактор) (+101 точки от свързани с дисертационните трудове публикации) (от 50 изискуеми)

Извън успешно защитения дисертационен труд и приложените към него научни публикации, кандидатът е представил още 31 публикации всички с импакт фактор, както и три полезни модела.

Кандидатът представя списък от 75 резюмета от научни форуми в страната и чужбина.

Публикации в периодични издания с импакт фактор са всички 31 на брой, като в 17 от тях д-р Велизар Стефанов Шиваров, д.м, е първи автор. Публикувани са и три полезни модела, в които кандидатът е съавтор. Тази категория научни публикации носи на кандидата общо 511.57 точки и импакт фактор общо 93.184 .

Кандидатът обобщава своите научни трудове в следните направления: биология на В-лимфоцитите, молекулярна диагностика, миелоидни неоплазии, молекулярно-генетични маркери, имуногенетика, редки болести и състояния.

В настоящото становище ще бъдат отбелязани някои от по съществените акценти и приноси от споменатите направления.

Биология на В-лимфоцитите- включва проучвания, демонстриращи дисоциация между каталитичната активност на голям брой мутанти на ензима AID, което е в основата на молекулярните механизми на формиране на имунологична памет както се допуска отношението им за процесите на лимфомагенезата. В тази група попадат също проучване за разработване на *in vitro* ксенотрансплантационни модели.

Молекулярна диагностика- основната част от публикациите, както и хабилитационните статии са посветени на заболявания, свързани с хемопоезата (бенигнени и малигнени и тяхните молекулярно-генетични основи и патогенеза). Важен резултат от представените проучвания е разработването на микросферови чип методи за детекция на генетични варианти. Методиката е основана на платформа за детекция на микросфери в течностна среда, изработвана от популярен производител. Първоначално, методиката е използвана експериментално за определяне на 6 Single Nucleotide

Polymorphisms (SNPs) в *MBL2* гена, като след успешното валидиране на метода, усилията се насочват към метод за количествено определяне на соматични Single Nucleotide Variants (SNVs), свързани с миелоидни неоплазии, като методиката е усъвършенствана. След редица модификации, е разработен метод за определяне на JAK2 V617F мутация.

Разработен е нов 9-генен панел (*EZH2*, *CALR*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *RUNX1*, *SETBP1*, *U2AF1*, *ASXL1*,) позволяващ детекция чрез секвениране от следващо поколение (NGS) на клинично значими мутации при пациенти с миелоидни неоплазии.

Апробирани са три метода (директно секвениране, HRM и секвениране от следващо поколение).

За първи път е направено комплексно проучване на мутации в *JAK2*, *MPL*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*, *CALR*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *U2AF1* при пациенти с миелоидни неоплазии от българската популация.

Миелоидни неоплазии. Молекулярно-генетични маркери

За първи път е направено комплексно проучване на мутации в *JAK2*, *MPL*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*, *CALR*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*, *U2AF1* при пациенти с миелоидни неоплазии от българската популация чрез оригинални методи.

За първи път е направен епигенетичен профил чрез анализ на експресията на микроРНКи при български пациенти с остра миелоидна левкемия.

Имуногенетика

За първи път е извършено комплексно имуногенетично проучване на *MBL2* гена, включващо 6 функционално значими SNPs като за целта е разработен оригинален метод.

Предложен е собствен теоретичен модел за развитието и прогресията на рака чрез постоянна генетична, епигенетична и фенотипна диверсификация на туморната клетъчна популация.

Редки болести и състояния

Направен е първият у нас анализ на разпределението на лимфопролиферативните заболявания по нозологични единици съгласно класификацията на СЗО (2001).

Описани и проучени хистологично са редки заболявания и техни форми.

Публикувани са и три полезни модела (Полезен модел BG1777(U1); Полезен модел: BG1494U1; Полезен модел: BG1481U1.; свързани със средства за определяне на мутации в различни гени при кръвни проби и в проби от костен мозък). Последните могат да носят допълнително 75 точки.

Хабилитационен труд.

Като хабилитационен труд д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м е представил 10 от публикациите, които са публикувани в индексирани и реферирани в световни научни база данни издания с импакт фактор. Техният импакт фактор възлиза на 21.411. (124.5 точки)

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м има две придобити медицински специалности: „Клинична имунология” и „Клинична хематология”. (общо 80 точки).

Кандидатът представя и доказателства за публикувано учебно пособие, което му носи 4 точки.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м е предоставил справка за общо 388 цитирания, които носят 5820 точки (от изискуеми 15 цитирания/50 точки).

Участвал е в три международни (60 точки) и 11 национални (165 точки) научни проекта, за които представя доказателствен материал. Ръководи един национален научен проект (30 точки) и един международен проект (40 точки).

Учебна и преподавателска дейност.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м е заемал длъжност Доцент в СУ „Св. Климент Охридски“ през периода 20.12.2018г.- 15.06.2020г. През периода преподава задължителен курс “Фармакогенетика” за студенти по “Фармация” на Софийски Университет на български език 30 часа лекции + 240 часа упражнения и на английски език 30 часа лекции + 30 часа упражнения и избираем курс “Имуногенетика” за студенти по “Генетика и геномика” на Софийски Университет на български език 30 часа лекции + 15 часа упражнения.

Разработва: Курс по Имуногенетика към Катедра по Генетика на Биологически факултет на Софийски университет– на български и английски и курс по Фармакогенетика към Катедра по Генетика на Биологически факултет на Софийски университет– осъвременен на български и английски. Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м чете лекции като поканен лектор в рамките на Модерно училище по акушерство и гинекология, МУ – Плевен (2023); както и в Harvard Medical School– Семинар за кариерно ориентиране към програма High-Impact Cancer Research (2021).

Под негово ръководство се обучават 2 докторанти, 2 дипломанти (общо 30 точки).

Оценка на експертната и клинична дейност:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м. се занимава с мониториране на повече от 20 клинични проучвания в областта на хематологията. Той разработва и внедрява редица методи за детекция на мутации и методи за определяне на имуногенността на неоантигени от мутантни белтъци. Има проведени редица обучения в страната и чужбина.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м. е опитен, уважаван лекар с достатъчен експертен и клиничен опит в областта на хематологията.

Заклучение:

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м., кандидат за придобиване на академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“, в Научноизследователски институт при МУ-Плевен, покрива всички изисквания.

Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м., показва последователност, задълбоченост, професионализъм и в своята научноизследователска дейност, както и в своята учебно-преподавателска дейност. Въз основа на направения преглед и оценка на представените от Д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м, документи по конкурса и предоставения доказателствен материал, приложен към тях, приемам, че кандидатът отговаря на нормативните изисквания за придобиване на научното звание и академична длъжност „Доцент“ по специалност „Хематология“.

Гласувам положително за придобиване на академична длъжност „Доцент“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“, от д-р Велизар Стефанов Шиваров д.м.

Дата: 08.08.2024г.

Подпис: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

гр. Плевен

Доц. д-р Иван Недков Иванов, дм

## OPINION

By Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov MD, PhD.

Department of Pathoanatomy, Medical University – Pleven, Pleven, Bulgaria, appointed as an external member of the scientific jury by order No. 1778/25.06.2024. of the Rector of MU-Pleven.

Subject: Competition for the academic position "Associate Professor " in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. Medicine, scientific specialty "hematology", at the Research Institute at MU-Pleven, under a competition allowed by the Academic Council of MU-Pleven (protocol No.) 33 / 25.03.2024 and announced in State Gazette No. 37/26.04.2024.

One candidate has submitted documents for participation and has been admitted to the competition – Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD, who from 04.2022 to the present moment has been working as a researcher at the Research Institute of MU-Pleven, Pleven, Bulgaria and has held the position of Associate Professor at Sofia University "St. Kliment Ohridski", Sofia, Bulgaria during the period 20.12.2018 - 15.06.2020.

General assessment of the submitted documents for the competition:

The documents submitted by the candidate are in accordance with the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for the Implementation of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Development of the Academic Staff at MU-Pleven.

Biographical data and professional development:

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD was born on 09.05.1980. The presented documentation proves in-depth, consistent training and improvement in the field of clinical hematology, genetics, oncology and immunology. Completed higher education – Master of Medicine in 2003. In 2011 he acquired PhD degree in Immunology, and in the same year he acquired the specialty of Clinical Immunology. Since 2014 he has been a Master of Oncology from Ulm University, Germany. In 2017, he completed a one-year postgraduate course in Cancer Genetics and Therapy at Harvard University. He obtained a European Certificate in Hematology from the European Hematological Association in 2018. Since 2019, he has acquired a specialty in Clinical Hematology. Since 2020 he has completed an accredited certification course in Malignant Lymphoma Competence at Ulm University, Germany. In 2023 he acquired PhD degree in Hematology and Blood Transfusion.

Scientific and research activities.

In 2011. he obtained his first PhD degree after successfully defending his dissertation on "Studies on the mechanism of action of the enzyme activation-induced cytidine deaminase (AID) in the processes of isotype switching and somatic hypermutations of immunoglobulin

genes" in the scientific specialty "Immunology". The dissertation was defended on 04.10.2011 at the National Center for Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria (Diploma No 08/20.10.2011).

In 2023, he obtained his second PhD degree after successfully defending his dissertation on "Immunogenetic aspects in the pathogenesis of JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasias" in the scientific specialty "Hematology and Blood Transfusion". The dissertation was defended on 18.07.2023 at the Medical University – Pleven, Pleven, Bulgaria (Diploma No D0154/18.07.2023)

Total number of points from dissertations 100 and related publications - a total of 6, (5 of which with an impact factor) (+101 points from dissertation-related publications) (out of 50 required)

In addition to the successfully defended dissertation and the scientific publications attached to it, the candidate has submitted another 31 publications, all with an impact factor, as well as three useful models.

The applicant submits a list of 75 abstracts from scientific forums in the country and abroad.

Publications in periodicals with impact factor are all 31 in number, and in 17 of them Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD is the first author. Three useful models have also been published, in which the candidate is a co-author. This category of scientific publications brings the candidate a total of 511.57 points and an impact factor of 93.184 in total.

The candidate summarizes his scientific works in the following areas: biology of B-lymphocytes, molecular diagnostics, myeloid neoplasias, molecular genetic markers, immunogenetics, rare diseases and conditions.

This opinion will mention some of the more significant contributions and accents from these strands.

Biology of B-lymphocytes includes studies demonstrating a dissociation between the catalytic activity of a large number of mutants of the AID enzyme, which is the basis of the molecular mechanisms of immunological memory formation as their relationship to the processes of lymphogenesis is assumed. This group also includes a study on the development of in vitro xenotransplantation models.

Molecular diagnostics - the main part of the publications, as well as habilitation articles are devoted to diseases related to hematopoiesis (benign and malignant and their molecular-genetic bases and pathogenesis). An important result of the presented studies is the development of microspherical chip methods for the detection of genetic variants. The methodology is based on a platform for detection of microspheres in a liquid medium, made by a popular manufacturer.

Initially, the methodology was used experimentally to determine 6 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in the MBL2 gene, and after the successful validation of the method, efforts were directed to a method for quantifying Single Nucleotide Variants (SNVs)

associated with myeloid neoplasias, and the methodology was improved. After a number of modifications, a method was developed to determine the JAK2 V617F mutation.

A new 9-gene panel (EZH2, CALR, SF3B1, SRSF2, TET2, RUNX1, SETBP1, U2AF1, ASXL1,) has been developed, allowing detection by next-generation sequencing (NGS) of clinically relevant mutations in patients with myeloid neoplasias

Three methods have been tested (direct sequencing, HRM and next-generation sequencing).

For the first time, a complex study of mutations in JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 in patients with myeloid neoplasias from the Bulgarian population has been made.

Myeloid neoplasias. Molecular genetic markers

For the first time, a comprehensive study of mutations in JAK2, MPL, IDH1, IDH2, DNMT3A, ASXL1, EZH2, CALR, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1 in patients with myeloid neoplasias from the Bulgarian population was made using original methods.

For the first time, an epigenetic profile was made by analyzing the expression of microRNA in Bulgarian patients with acute myeloid leukemia.

Immunogenetics

For the first time, a complex immunogenetic study of the MBL2 gene was carried out, including 6 functionally significant SNPs, and an original method was developed for this purpose.

A proprietary theoretical model for the development and progression of cancer through constant genetic, epigenetic and phenotypic diversification of the tumor cell population is proposed.

Rare diseases and conditions

The first analysis of the distribution of lymphoproliferative diseases by nosological units according to the WHO classification (2001) was made.

Described and studied histologically are rare diseases and their forms.

Three utility models have also been published (Utility Model BG1777(U1); Utility Model: BG1494U1; Utility Model: BG1481U1:, related to means for determining mutations in different genes in blood samples and in bone marrow samples). The latter can bring an additional 75 points.

Habilitation.

As a habilitation work, Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD has presented 10 of the publications that have been published in indexed and referenced journals with impact factor.

Their impact factor amounts to 21.411. (124.5 points)



Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD has two acquired medical specialties: "Clinical Immunology" and "Clinical Hematology". (a total of 80 points).

The applicant also submits evidence of a published textbook, which brings him 4 points.

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD has provided a reference for a total of 388 citations, which bring 5820 points (out of the required 15 citations/50 points).

He has participated in three international (60 points) and 11 national (165 points) scientific projects, for which he presents evidence. He manages one national scientific project (30 points) and one international project (40 points).

Teaching and mentorship activities:

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD has held the position of Associate Professor at Sofia University "St. Kliment Ohridski" during the period 20.12.2018 - 15.06. 2020. During the period he taught a compulsory course "Pharmacogenetics" for students of "Pharmacy" at Sofia University in Bulgarian language 30 hours of lectures + 240 hours of exercises and in English 30 hours of lectures + 30 hours of exercises and elective course "Immunogenetics" for students of "Genetics and Genomics" of Sofia University in Bulgarian language 30 hours of lectures + 15 hours of exercises.

He develops: Course in Immunogenetics at the Department of Genetics of the Faculty of Biology of Sofia University – in Bulgarian and English and Course in Pharmacogenetics at the Department of Genetics at the Faculty of Biology of Sofia University – updated in Bulgarian and English.

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD gives lectures as an invited lecturer within the Modern School of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Pleven (2023); as well as at Harvard Medical School – Career Guidance Seminar at the High-Impact Cancer Research Program (2021).

Under his guidance are trained 2 PhD students, 2 graduate students (total 30 points)

Assessment of expert and clinical activity:

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD participated in monitoring of more than 20 clinical trials in the field of hematology. He developed and implemented a number of methods for detecting mutations and methods for determining the immunogenicity of neoantigens from mutant proteins. He has conducted a number of trainings in the country and abroad.

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD is an experienced, respected doctor with sufficient expertise and clinical experience in the field of hematology.

Conclusion:

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD, candidate for the academic position of "Associate Professor" in the field of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine, scientific specialty "Hematology", at the Research Institute at MU-Pleven, covers all requirements.

Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD, shows consistency, thoroughness and professionalism in his research activities, as well as in his teaching activities. Based on the review and assessment of the presented by Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD, documents on the competition and the provided evidence attached to them, I accept that the candidate meets the regulatory requirements for acquiring the scientific title and academic position of "Associate Professor" in the specialty "Hematology".

I vote in favour of acquiring an academic position of "Associate Professor" in the field of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine, scientific specialty "Hematology", by Velizar Stefanov Shivarov MD, PhD.

Date:08.08.2024

Signature:..... **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Pleven

Assoc. Prof. Ivan Nedkov Ivanov, MD, PhD